

Resumo

A mandíbula é o único osso móvel da face e participa de funções básicas, como mastigação, fonação e deglutição, além de participar da manutenção da oclusão dentária. A área da reconstrução mandibular tem evoluído consideravelmente nos últimos 50 anos, no entanto, continua a ser um grande desafio para o cirurgião maxilo-facial, não só pela conformação tridimensional deste complexo, composto por osso e partes moles, como pelos potenciais défices funcionais induzidos, tais como dificuldades na alimentação, comunicação, respiração, incontinência oral, além de resultado estético pobre.

A literatura relata diversos métodos de reconstrução, quer por meio de enxerto ósseo convencional ou ósseo vascularizado, quer recorrendo a materiais aloplásticos. Atualmente, o “Gold-standard” da reconstrução de defeitos mandibulares são os retalhos microcirúrgicos com enxertos ósseos vascularizados, sendo os mais utilizados os de fíbula.

Com o objetivo de colmatar as limitações dos “Gold-standard” foram surgindo nos últimos anos novas técnicas: a distração osteogénica com disco de transporte; endopróteses modulares e procedimentos na área da engenharia de tecidos.

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, tendo em vista a sumarização dos conhecimentos obtidos até agora, principalmente no que diz respeito às técnicas mais recentes.

Palavras-Chave

Reconstrução Mandibular; Enxertos ósseos microvascularizados; Fíbula; Crista Ilíaca; Escápula; Distração osteogénica disco transportador; Endopróteses Modulares; Engenharia dos Tecidos Maxilo-Facial.

Abstract

The mandible is the only mobile bone of the face and participates in basic functions such as mastication, speech and swallowing, as well as participate in the maintenance of dental occlusion. The field of mandibular reconstruction has evolved over the past 50 years, however, it remains a major challenge for the maxillofacial surgeon, not only for the tridimensional conformity of this complex, composed of bone and soft tissue, but also because of the potential induced functional deficits such as difficulty feeding, talking and breathing, oral incontinence, and poor aesthetic result.

The literature reports several reconstruction methods, either by conventional or vascularized bone graft or by using alloplastic materials. Currently, the "Gold-standards" of mandibular reconstruction are the flaps with vascularized bone grafts, the most used is the fibular.

Aiming to overcome the limitations of the "Gold-standards", new techniques have emerged in the past years: transport disc osteogenic distraction ; modular endoprosthesis and procedures in the field of tissue engineering.

This paper aims to review the literature of the last 10 years, in order to summarize the knowledge obtained so far, especially in regard to the most contemporary techniques.

Key-words

Mandibular Reconstruction; Free vascularized flaps; Fibula; Iliac Crest; Scapula; Transport disc distraction osteogenesis; Modularendoprosthesis and Maxilo-Facial Tissue engineering.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
4. ANATOMIA DA MANDÍBULA.....	8
5. REVISÃO HISTÓRICA.....	9
6. ENXERTOS ÓSSEOS MICROVASCULARIZADOS.....	11
6.1. Fíbula.....	13
6.2. Crista Ilíaca.....	16
6.3. Escápula.....	17
6.4. Calote Craniana.....	19
6.5. Limitações às técnicas GOLD STANDART.....	20
7. TÉCNICAS CONTEMPORÂNEAS.....	21
7.1. Distração Osteogénica com disco transportador.....	22
7.2. Endopróteses Modulares.....	25
7.3. Engenharia de Tecidos.....	28
7.3.1. Proteína Óssea Morfogénica.....	30
7.3.2. Célula do Mesênquima.....	32
7.3.3. Terapia Génica.....	34
8. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO.....	35
9. AGRADECIMENTOS.....	40
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1.Introdução

A mandíbula é o único osso móvel da face e participa em funções básicas, como mastigação, fonação, deglutição e respiração, além de participar na manutenção da oclusão dentária e preservação da estética do terço inferior da face. Estas funções apenas são possíveis, devido à complexa anatomia desta área facial.

Sendo constituída por três porções, um corpo e dois ramos, a mandíbula relaciona-se com o osso temporal por intermédio de uma articulação bastante complexa, a articulação temporo-mandibular. Ocupa juntamente com a maxila a maior porção óssea do esqueleto facial, e a sua mobilidade resulta de um esforço conjunto de quatro músculos: masséter, temporalis, e pterigóideus lateral e medial. (1,2)

Os objetivos da reconstrução mandibular são restabelecer a forma do terço inferior da face, restaurar a capacidade do doente comer em público, de ser inteligível para os seus ouvintes e para manter uma via aérea desimpedida que lhe permita a liberdade de realizar todas as atividades quotidianas. (3,4)

Desde o século XIX, que são realizadas reconstruções mandibulares, sendo que as primeiras tentativas consistiam em reconstruções com materiais aloplásticos como o mármore. Mais tarde, a técnica foi aprimorada, passando a recorrer-se a enxertos ósseos não vascularizados. Na década de 70, com os avanços na cirurgia microvascular, iniciou-se a era dos enxertos osteomiocutâneos vascularizados.(1,3,5)

Nos últimos 40 anos, o campo da reconstrução mandibular tem evoluído consideravelmente, no entanto, continua a ser um grande desafio para o cirurgião maxilo-facial, não só pela conformação tridimensional deste complexo, composto por osso e partes moles, como pelos potenciais défices funcionais induzidos, tais como dificuldades na alimentação, comunicação e respiração, além de resultado estético pobre.

As principais indicações da reconstrução mandibular envolvem situações traumáticas, como fraturas patológicas e ferimentos de armas de fogo; cirurgia tumoral de ablação; alterações morfológicas, como hipoplasia condilar e micromandíbula; defeitos congênitos, microsomia hemifacial; e doenças inflamatórias crônicas, nomeadamente, osteomielite. (1,2)

Os defeitos exclusivamente mandibulares que necessitam de reconstrução são raros, na sua grande maioria incluem perdas associadas de tecidos moles adjacentes, tanto intra quanto extraorais. Todo o paciente que apresente um defeito segmentar da mandíbula e que tenha condições clínicas adequadas deve ser submetido a reconstrução, desde que estejam reunidos os pré-requisitos necessários (Tabela 1). (1)

Pré-Requisitos para Reconstrução mandibular
Local de receção do enxerto livre de infeção;
Bom estado clínico e bom prognóstico, do recetor;
Paciente com capacidade de realizar reabilitação pós cirúrgica.

Tabela 1. Pré-requisitos essenciais para a Reconstrução Mandibular

Uma das classificações mais práticas foi desenvolvida por Jewer, a qual separa o defeito mandibular em anterior e lateral, baseando-se no seu componente principal.

Os defeitos anteriores são denominados “C” e correspondem ao segmento central da mandíbula, localizado entre os dentes caninos. Os defeitos laterais são definidos como “L” ou “H”, dependendo do envolvimento do côndilo na lesão. Quando está associado envolvimento de pele e mucosa, acrescenta-se à designação a letra “p” ou “m”, respetivamente. (1,7)

São diversas as técnicas e os tipos de enxertos utilizados atualmente neste género de reconstrução: aloenxertos, autoenxertos e xenoenxertos, que podem ser vascularizados ou não, e serem compostos por maior diversidade de tecidos como os enxertos osteomiocutâneos. (5,8) No entanto, a escolha do método ideal deverá ser feita caso a caso, tendo em

consideração, não só o tamanho e localização do defeito, mas também os fenómenos fisiopatológicos inerentes à patologia de base e as comorbilidades associadas ao estado do doente. (8)

Apesar dos esforços desenvolvidos nesta área nos últimos 40 anos a técnica ideal, isto é, uma técnica que implique a reconstrução de uma mandíbula com morfologia preservada e com suporte suficiente para todo o complexo muscular, ainda não foi alcançada. (4,5) Sendo que, os principais desafios são a dificuldade de inserção de implantes para reabilitação da oclusão; e a restauração da função do nervo alveolar inferior. (9)

Nos últimos 10 anos têm surgido técnicas inovadoras, que embora ainda estejam na sua grande maioria em fase experimental, vêm inovar e dar uma nova perspetiva a este tipo de intervenção. São estas a distração osteogénica; as endopróteses modulares e a engenharia dos tecidos.

Este é um tema atual, em constante atualização e de grande relevância. A patologia da face tem impacto em duas vertentes distintas, a funcional e a estética, não podendo ser descartada toda a carga emocional envolvida neste processo de reconstrução, pois falamos de cirurgias que afetam o modo como o doente se vê a si próprio, e a percepção que o Mundo tem de si próprio.

2.Objectivos

O propósito deste trabalho é rever a literatura relativa às técnicas contemporâneas utilizadas na reconstrução da mandíbula, fazendo uma análise dos Gold Standard até então, os enxerto ósseos vascularizados, mas atribuindo maior relevo às técnicas ainda em estudo e que pretendem colmatar as limitações das anteriormente referidas.

3.Métodos

Foi realizada uma pesquisa e análise crítica dos casos publicados na literatura inglesa, portuguesa e espanhola desde 2009 até 2014, nos seguintes motores de busca: Biblioteca de conhecimento online, Medline, PubMed, ScienceDirect, Web of knowledge. Utilizando-se os seguintes termos de pesquisa: “Mandibular Reconstruction”, “Free vascularized flaps”, “Transport disc distraction osteogenesis”, “Modular endoprosthesis” e “Maxillofacial Tissue engineering”.

4. Anatomia da Mandíbula

A mandíbula é o maior e mais forte osso do esqueleto facial. (11,12) A mandíbula é constituída por três porções, uma porção horizontal designada corpo, e duas porções perpendiculares a esta, os ramos. (11)

Os ramos projetam-se verticalmente, contribuindo para a sua morfologia em “U”, e terminam superiormente no côndilo da mandíbula, onde se dá a articulação desta com o osso temporal, por intermédio da articulação temporomandibular. (2,12) A articulação temporomandibular é formada por duas porções, separadas entre si por um disco articular. O compartimento superior, permite movimentos de deslizamento e translacionais. Os movimentos de dobradiça e rotação, são realizados a nível do compartimento inferior. (2)

Alojados no interior do corpo mandibular, estão os dentes correspondentes à dentição permanente, mais precisamente, 2 incisivos, 1 caninos, 2 pré- molares e 3 molares, de cada lado. (11)

São quatro os músculos envolvidos no movimento mandibular: masséter, temporalis, e pterigóideus lateral e medial. O músculo pterigóide lateral, tem como função a abertura e protusão mandibular, os restantes músculos encerram e elevam a mandíbula. (2)

Estes músculos são inervados pelo ramo mandibular do nervo trigémio. O nervo alveolar inferior, ramo do nervo mandibular apresenta também grande relevância nesta área anatómica, inervando a dentição e uma porção do periodonto, além do lábio inferior e mento. (11)

São os dentes e os músculos inseridos na mandíbula, que através de um trabalho de exímia colaboração, mantêm as funções mandibulares preservadas. Sem este balanço, dar-se-ia um desequilíbrio de forças, que resultaria em alterações da abertura da boca e dores, com consequente perda funcional. (2)

Após a exposição resumida da anatomia mandibular, e do modo como todo este complexo ósseo-muscular atua, é mais que evidente que a reconstrução mandibular não se trata de um mero capricho de cariz estético, mas sim de um procedimento fulcral para a sobrevivência do indivíduo que de modo agudo ou crónico se vê afetado por patologia destruidora do terço inferior da face.

5.Revisão Histórica

Ao longo dos tempos, os cirurgiões tentaram otimizar a técnica de reconstrução mandibular tendo como principais objetivos, reduzir as complicações e morbidade associadas, promovendo a melhor qualidade de vida possível ao doente.

As primeiras intervenções de reconstrução mandibular datam dos finais do século XIX, altura em que eram usados apenas materiais aloplásticos, nomeadamente, metais, borrachas e mármore. (1) Mais tarde estes materiais foram substituídos por outros, mais

elaborados, do qual são exemplo as placas de reconstrução em titânio e o fosfato tricálcico. (1,13) No entanto, os resultados obtidos demonstraram uma alta incidência de exposição e fratura das mesmas, assim como falta de estabilidade e elevada taxa de infecção, não sendo por isso opções viáveis a longo prazo. (1,8,13)

Para colmatar as limitações impostas pelo uso de materiais aloplásticos, passaram a ser utilizados enxertos ósseos não vascularizados. Os enxertos ósseos não vascularizados podem ser de três tipos: autólogos, homólogos e xenogénicos. (8,14) Sendo que os homólogos e os xenogénicos foram precocemente abandonados, devido ao excesso de complicações, nomeadamente, a nível da resposta imunológica do hospedeiro contra o enxerto. (8)

Os enxertos ósseos autólogos, são os que apresentam maior capacidade osteocondutora, e menor probabilidade de rejeição. São, por isso mesmo, a melhor escolha em casos de reconstrução. (8,15) Existem três tipos de enxertos deste género, os corticais, os esponjosos e os corticoesponjosos, que são seleccionados consoante a localização do defeito a reconstruir. (8)

As primeiras tentativas de utilização de enxertos ósseos não vascularizados foram comprometidas devido ao elevado grau de contaminação salivar, e à necessidade de tratamentos radioativos adjuvantes, acabando por resultar em infecção e reabsorção do enxerto. (8) Na década de 70 surgiram os enxertos osteomiocutâneos pediculados. Várias foram as localizações dadoras utilizadas, incluindo músculo grande peitoral, costela, esternocleidomastoideu, clavícula, trapézio e escápula. (3) Após o advento da microcirurgia, em 1973, a manutenção do fluxo sanguíneo em enxertos ósseos foi aprimorada pela sua associação a retalhos livres de tecido mole revascularizados cirurgicamente, por meio de microanastomoses. (5) A recolha deste tipo de enxerto e a realização de anastomoses requer técnicas e equipamento cirúrgico específico. (14) Apesar deste novo tipo de enxertos exigir

uma precisão muito maior do que a necessária com os enxertos não vascularizados, as vantagens são notórias. (14)

Os retalhos microcirúrgicos que contêm enxertos ósseos são classificados dependendo da natureza dos tecidos moles que o compõem, como osteomusculares ou osteomiocutâneos.

(5) Hoje em dia, os enxertos osteomiocutâneos vascularizados, em associação a materiais aloplásticos, como placas de titânio, são o Gold Standard para a reconstrução mandibular.

(3,16) Vários materiais aloplásticos têm sido utilizados como meio de suporte para enxerto autógenos de osso particulado. As redes aloplásticas mais utilizadas são as malhas de titânio e as de Uretano e Dacron. (10) Esta técnica foi sofrendo alterações para aperfeiçoamento, atingindo atualmente uma taxa de sucesso superior a 95% (3–5,10,17), apesar disso, a sua utilidade está limitada a pequenos e médios defeitos (8), pois a vascularização não é suficiente (3), assim como o potencial reconstrutivo dos tecidos moles acoplados ao osso, que não conseguem acomodar implantes dentários, dificultando assim a reabilitação oral. (3,8)

Nós últimos anos, novas técnicas têm sido testadas, com o objetivo de limitar a necessidade de recolha de enxerto de um sítio dador, e das sequelas e comorbilidades associadas a essa técnica. Esses novos avanços são: a distração osteogénica com disco de transporte; endopróteses modulares e a engenharia de tecidos. (18)

6.Enxertos Ósseos Microvascularizados

O advento da cirurgia microvascular na década de 80, veio revolucionar a cirurgia maxilo-facial. O primeiro tipo de enxertos microvascularizados a ser utilizado para reconstrução de defeitos de grande extensão, foi o enxerto de crista ilíaca, associado aos vasos ilíacos circunflexos, descrito por Taylor, Sanders e Mayou. (9) Em 1986, Swartzetal.,

introduziram o enxerto microvascular de escápula. Ao qual se seguiu, em 1989, o primeiro relato elaborado por Hidalgo, relativo ao uso do osso fibular neste tipo de lesões. (2,12,19)

Diversos tipos de enxertos microvascularizados foram utilizados, nomeadamente, enxertos de rádio, metatarso, costela, escápula, crista ilíaca e fíbula. (7,15,18,20,21)

O enxerto ideal, como já foi referido, deve colmatar quer os requisitos funcionais quer os requisitos estéticos, proporcionando um volume ósseo suficiente para comportar a reabilitação dentária. (1,7) São os enxertos ósseos microvascularizados que oferecem a melhor possibilidade de atingir esses objetivos. (15) Há relatos de taxas de sucesso desta técnica na ordem dos 95%. (3-5,10,15,17) Essa condição apenas é alcançada com a vascularização do enxerto, que concede a capacidade de aquisição de um volume ósseo suficientemente estável e sujeito a menor reabsorção, quando comparado com os enxertos não vascularizados ou com materiais aloplásticos. (7)

Os enxertos ósseos vascularizados permitem cicatrização primária, oferecem tecido altamente vascularizado e com maior resistência à radioterapia (1). Apresentando assim uma maior taxa de sobrevida, e uma menor taxa de infecção e reabsorção, em comparação aos outros tipos de técnicas. (7) Esses fatores afetam positivamente os resultados estéticos e funcionais, melhorando a qualidade de vida e reduzindo custos globais.

Contrariamente às técnicas anteriormente descritas, esta permite a transferência de um enxerto com manutenção do fornecimento sanguíneo necessário para a sua sobrevivência. (9) No entanto, para assegurar o sucesso deste tipo de reconstrução, não basta, apenas, garantir a sobrevida do material transplantado, mas também assegurar a sua adequada adaptação ao local receptor. Essa adaptação passa pela revascularização por intermédio das microanastomoses entre os vasos do local receptor e os vasos associados ao enxerto. (9) A revascularização é de importância primordial para o sucesso desta técnica, impedindo a reabsorção da peça óssea e facilitando o crescimento de novo tecido ósseo, essencial ao

sucesso da técnica. (9) Uma artéria e até duas veias devem ser selecionadas para as microanastomoses no leito receptor, sendo esse número dependente de variações anatômicas no componente venoso do retalho escolhido. (5) Os vasos receptores devem apresentar similaridade com os vasos do local a reconstruir, para evitar o estiramento do pedículo após as microanastomoses. (5)

A localização do defeito não está associada a complicações ou falência da técnica, ao contrário do que acontece com os enxertos ósseos não vascularizados. (4,17)

Os enxertos ósseos microvascularizados mais utilizados são fíbula, crista ilíaca e escápula, pois permitem a colheita de quantidade suficiente de tecidos moles, assim como de osso de elevada qualidade para reconstrução e implantação. (22)

6.1.Fíbula

A fíbula é o GOLD STANDARD deste tipo de técnica, proporcionando a melhor opção para reconstrução mandibular com enxertos ósseos microvascularizados. (1,2,23) O enxerto microvascular de maior comprimento é o de fíbula, o que lhe confere capacidade para reconstruções ósseas de maiores dimensões. (7) A sua morfologia trigonal e natureza bicortical (20,23) tornam-no a melhor opção cirúrgica com resultados estéticos bastante satisfatórios. (7,21)

O enxerto de fíbula, foi o que demonstrou maior confiabilidade e adaptabilidade, dado que pode atingir até 25 cm de comprimento (7,17,20,24), apresenta um pedículo vascular longo (20,21,23), e a realização de osteotomias, com segmentos maiores do que 3 cm, para obtenção do melhor contorno facial. (17,20,21) Este tipo de enxerto pode ser recolhido como enxerto osteomuscular ou osteomiocutâneo (2,20), sendo a vantagem deste último a possibilidade de reconstrução tanto de defeitos intraorais, do palato e paredes da cavidade

oral, como de defeitos cutâneos da área afetada (Fig.1). (20) Os músculos recolhidos normalmente, são o Longo Flexor do Hallux e o músculo Soleus. (2,25)

O pedículo é composto pela artéria peroneal e pelas veias comitantes, e a versatilidade conferida por essa vascularização é suficiente para o suprimento de todas as osteotomias realizadas, mesmo na presença de grandes defeitos. (1,2,19,25) A reinervação do enxerto é também possível recorrendo ao nervo sural cutâneo lateral, ao peroneal comum e aos seus ramos comunicante e superficial. (2,25)

Outra grande vantagem deste tipo de enxerto é permitir uma abordagem cirúrgica por duas equipas simultaneamente, “two-team approach”, uma que realiza a colheita do enxerto e outra que procede à reconstrução propriamente dita. (2,23)

Não obstante, às inúmeras vantagens da utilização deste tipo de enxerto, poderão estar associadas a esta técnica complicações precoces e tardias. As complicações precoces são a perda da porção cutânea do enxerto, deiscência da sutura e síndrome compartimental, por sutura muito apertada da área dadora. Quanto às complicações tardias, dificuldade de flexões do hallux e dor e instabilidade a nível do tornozelo, nos casos de segmento fibular residual, a nível distal, muito curto. (Tabela 2). (2,23)

Complicações

<i>Precoces</i>	<i>Tardias</i>
Perda da porção cutânea do enxerto;	Dificuldade de flexões do hallux;
Deiscência da ferida;	Dor na zona dadora;
Síndrome Compartimental.	Instabilidade a nível do tornozelo.

Tabela 2. Complicações associadas à Reconstrução Mandibular com enxertos de Fíbula.

As comorbilidades associadas à zona dadora de enxerto são limitadas, sendo que a maioria dos doentes não apresenta queixas. (20) Nos casos em que há sintomatologia, esta caracteriza-se por dor pós-operatória, instabilidade a nível do tornozelo (2,23), e perda da vascularização do membro inferior a nível distal. (3)

Relativamente às desvantagens, o seu diâmetro torna a reabilitação da arcada dentária difícil, mas não impossível. (2,7,21) A limitação em termos de altura, não consegue colmatar dois pontos essenciais da reconstrução, a manutenção do contorno inferior da mandíbula e a preservação da reabilitação dentária, prejudicando um em prol do outro. (2,3,19)

As reconstruções com enxertos ósseos de escápula, crista ilíaca e rádio, são boas alternativas nos casos de impossibilidade de utilização do osso fibular, particularmente em casos associados a perda de grande componente de tecidos moles. (3,19)

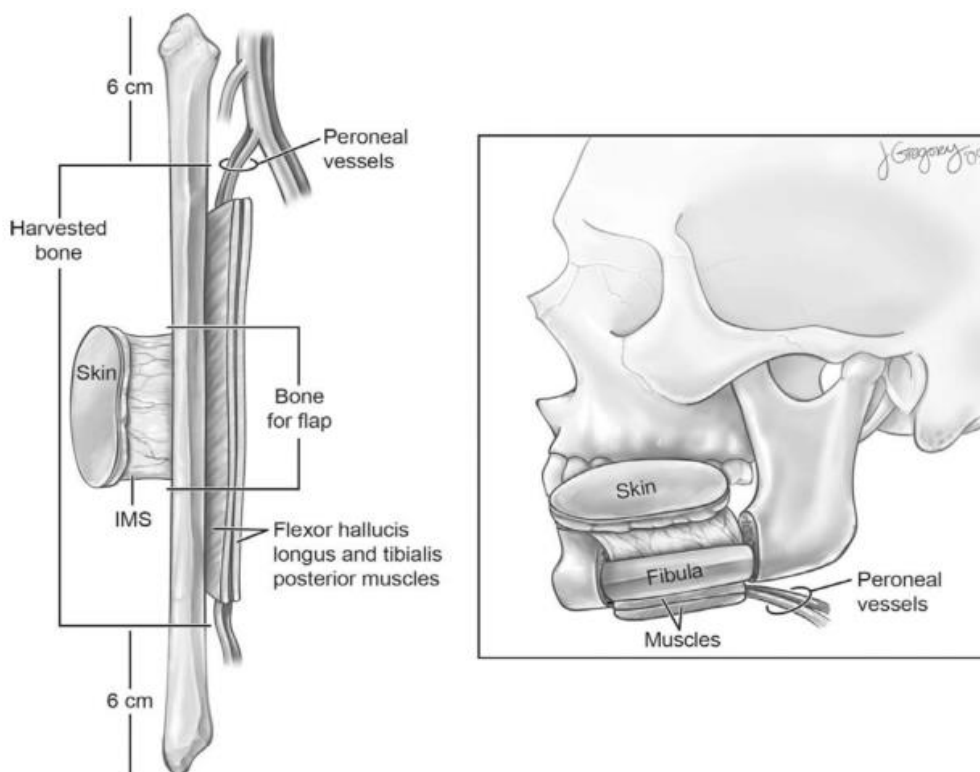


Figura 1. Anatomia do enxerto ósseo de Fíbula, e exemplo da reconstrução com o mesmo.

6.2.Crista Ilíaca

O enxerto ósseo de crista ilíaca é um dos enxertos mais utilizados, quer como enxerto não vascularizado que como enxerto vascularizado.(14)

A crista ilíaca providencia uma grande quantidade de osso cortico-esponjoso, de conformação curvilínea, o que lhe atribui uma vantagem a nível reconstrutivo, quer do segmento lateral como do segmento anterior da mandíbula. (2,3,14,23) Permite a obtenção de enxertos entre 6 a 16 cm de comprimento, e com uma altura maior do que a da fíbula, o que lhe confere vantagens na reabilitação protética, com implantes osteointegrados. (2,7,23) A nível estético, é o local dador que menores problemas levanta, uma vez que fica coberto pela indumentária do doente. (2) A sua localização permite a recolha por uma equipa cirúrgica independente, diminuindo o tempo cirúrgico. (14)

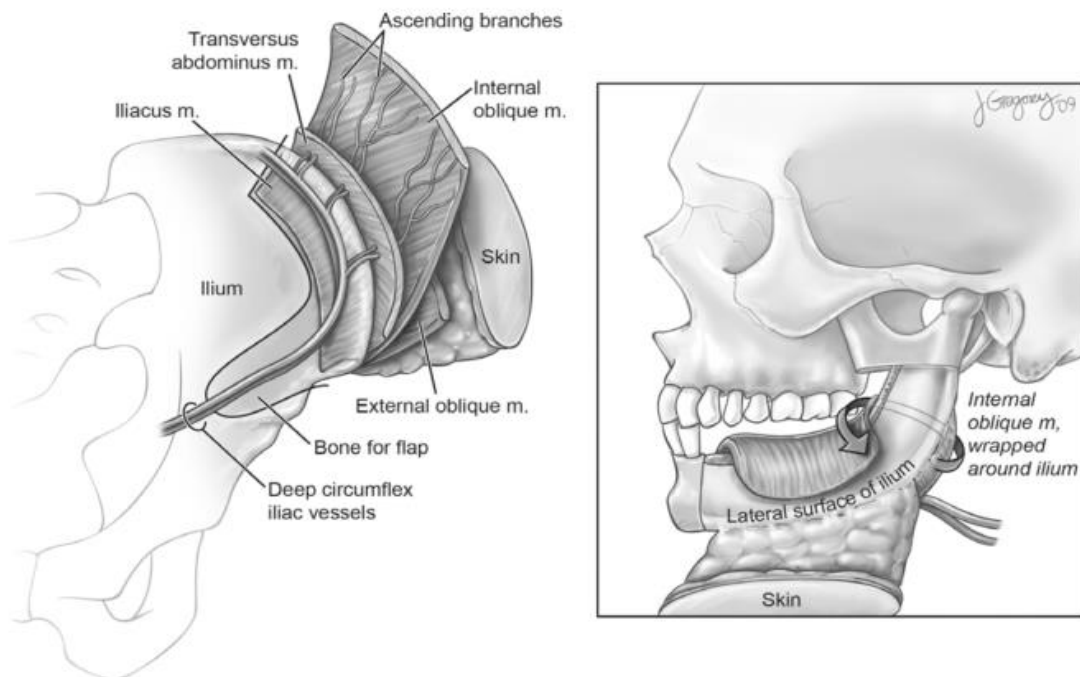


Figura 2. Anatomia do enxerto ósseo de Crista Ilíaca, e exemplo da reconstrução com o mesmo.

Este enxerto é vascularizado pela artéria ilíaca circunflexa profunda, ramo da ilíaca externa, e que pode ser recolhido em conjunto com a porção de pele que a recobre, sendo esta vascularizada pelas artérias cutâneas perfurantes (Fig. 2). (2,19)

Uma das desvantagens é a dificuldade em colocar a porção de tecidos moles acoplada ao enxerto, numa posição interna relativamente ao osso, o que dificulta a reconstrução de defeitos intraorais. (2) A recolha da artéria ilíaca circunflexa profunda envolve uma disseção extensiva dos músculos oblíquos e do abdominal transversal, o que potencia o risco de hérnias pós-operatórias. Muitas das vezes o comprimento arterial não é o necessário para a realização da anastomose, sendo necessário recorrer a uma pontagem com uma veia para aumentar o seu comprimento.(23)

Outra das complicações associadas é a perda de sensibilidade na região da anca e coxa onde é feita a extração, devido a danos induzidos ao nervo lateral cutâneo responsável pela inervação sensitiva local. (2)

As complicações mais frequentes são: dor no pós-operatório, fraturas e instabilidade ilíaca e acetabular, hematoma persistente, herniação de conteúdo abdominal, dano vascular, dano no nervo femoral cutâneo lateral, defeito estético. (14)

6.3.Escápula

O enxerto osteocutâneo livre de escápula permite a recolha de uma grande quantidade de tecidos moles para reconstrução de grandes defeitos, no entanto, não é muito utilizado, pois a sua qualidade é inferior à obtida com enxertos de fíbula ou crista ilíaca (2,19). As suas principais indicações são, casos de falência da reconstrução primária, devido a realização de quimioterapia, e o tratamento de paciente geriátrico, uma vez que não envolve complicações a nível vascular periférico. (3)

O bordo lateral da escápula proporciona a recolha de mais de 12 cm de comprimento de osso cortico-esponjoso. (2,26) O diâmetro dos vasos é de 2 a 3 mm e o comprimento do pedículo de 6 a 9 cm. (2) Se a porção de tecidos moles perdida for extensa, pode-se associar a recolha de parte do músculo latíssimos dorsal, assim como da pele que o recobre (Fig.3). (2,3)

A vascularização óssea é garantida por artérias do sistema subescapular (19), e complementada por um ramo colateral da artéria toraco-dorsal. (3) O bordo lateral da escápula proporciona a recolha de mais de 14 cm de osso cortico-esponjoso. O diâmetro dos vasos é de 2 a 3 mm e o comprimento do pedículo de 6 a 9 cm. (2)

As vantagens são proporcionar grande quantidade de pele e tecidos moles, permitindo alcançar um resultado estético mais satisfatório; oferece a possibilidade de recolha dos diferentes tecidos em separado, o que facilita as reconstruções mais complexas(23); o local dador fica ocultado. (2)

As desvantagens passam por não permitir “two-team-approach”, pois envolve a necessidade de trocar da posição supina para uma posição lateral. A recolha de enxertos osteocutâneos da escápula está associada a um suprimento de sangue ininterrupto, o que impede a realização de osteotomias. Apenas uma osteotomia pode ser realizada, recorrendo-se à vascularização das duas artérias já enunciadas anteriormente. (2,23) A quantidade óssea disponível é limitada, principalmente em mulheres de estrutura mais magra. Na maioria dos casos, o bordo medial da escápula não possui a espessura suficiente para suportar implantes dentários, o que torna esta opção pouco viável. (3,26)

A principal comorbidade associada é a limitação da mobilidade a nível do ombro, principalmente em movimentos que envolvam elevação do membro superior acima da cabeça. (2,3) Apesar destas desvantagens, as queixas de dor e perda de força, são classificadas como pouco significativas pelos doentes sujeitos à intervenção.

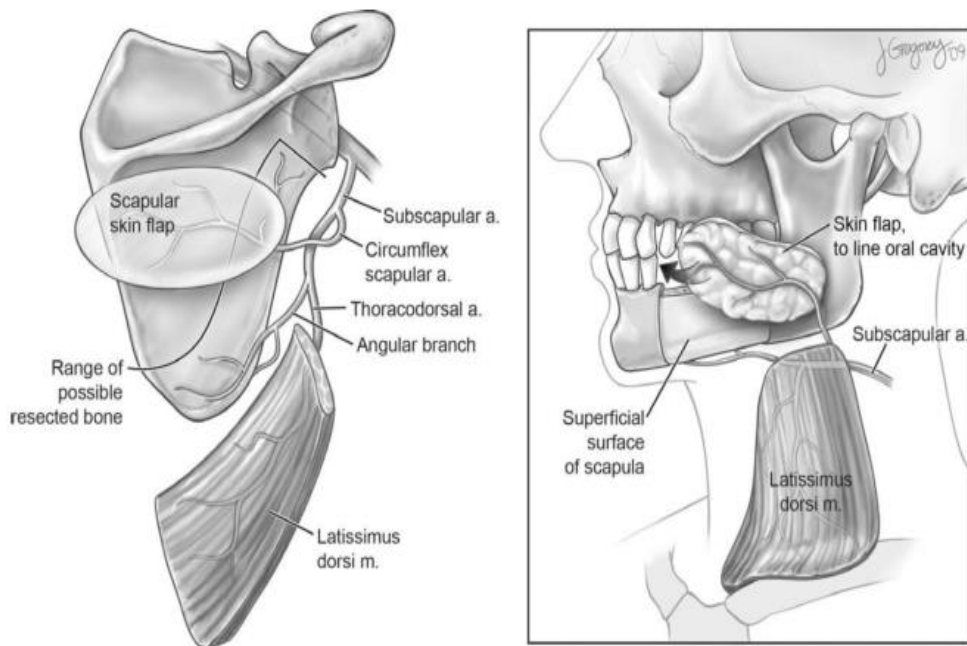


Figura 3. Anatomia do enxerto ósseo de Escápula, e exemplo da reconstrução com o mesmo.

6.4. Calote Craniana

Os ossos da calote craniana são uma opção muito promissora na área da reconstrução mandibular, quando comparados com outros enxertos como os de fíbula e crista ilíaca, têm menor taxa de reabsorção, pois apresentam grande quantidade de osso cortical na sua constituição, o que lhe confere maior densidade. (27)

O enxerto é colhido da região parietal, sendo realizada uma osteotomia da cortical externa ou bicortical. Esta particularidade permite a obtenção de maiores volumes ósseos. (27)

A vantagem desta técnica é apresentar dor pós-operatória mínima, podendo mesmo ser controlada com o uso de analgésicos orais. Este facto, contribui para tempos de hospitalização mais reduzidos, sendo o principal determinante do mesmo a respostas do local recetor do enxerto, e não a do local dador. Outra vantagem é que a sutura da área dadora ficará ocultada, tornando o procedimento estético quando comparado com outras técnicas como os enxertos de fíbula. (27)

As desvantagens são, ser desaconselhada em doentes calvos, por questões estéticas, e o facto de a área dadora e a área recetora estarem localizadas na mesma região, o que impede uma “two-team-approach”. É também necessária a colaboração da neurocirurgia para recolha do enxerto. (27)

As complicações embora pouco frequentes, são de bastante significado clínico. Podem suceder lacerações durais associadas a fístulas liquóricas, hemorragias extra e subdurais e lesões cerebrais. (27)

Esta técnica tem se revelado de fácil realização e grande previsibilidade. No entanto, será necessário acompanhar mais casos, antes de se poderem tirar mais conclusões. (27)

6.5.Limitações às técnicas GOLD STANDARD

A mutabilidade dos enxertos livres microvascularizados, permite a reconstrução dos mais complexos defeitos. No entanto, nenhuma das técnicas realizadas com enxertos ósseos vascularizados é suficientemente versátil para resolver todo o tipo de defeitos(17), apresentando esta técnica uma taxa de falência que pode atingir taxas até 10 %.(18,28)

As complicações major relacionadas com este tipo de técnica são, a morbilidade associada ao local dador do enxerto (2,3,17,23,28), e as complicações associadas ao local receptor do mesmo (3,23,28); os custos elevados uma vez que são necessárias duas equipas

cirúrgicas , e o tempo de internamento, que é também bastante mais longo. (17,28) Para além disso, a taxa de recorrência de carcinomas orais é bastante elevada, podendo levar a destruição de todo o trabalho de reconstrução. (17)

	Fíbula	Crista Ilíaca	Escápula
Comprimento	Ótimo	Bom	Bom
Altura	Boa	Muito Boa	Muito Boa
Vascularização	Muito Boa	Má	Boa
Retalho Muscular	Bom	Mau	Muito Bom
Implantes osteointegrados	Bom	Muito Bom	Razoável
Two-team-approach	Possível	Possível	Não possível
Morbilidade área dadora	Alta	Média	Média

Tabela 3. Características dos enxertos utilizados em Reconstrução Mandibular.

7. Técnicas Contemporâneas

Os enxertos ósseos microvascularizados foram sem dúvida um avanço enorme na área da cirurgia facial reconstrutiva. No entanto, e tal como já foi referido, esse tipo de técnica está longe de ser a ideal, apresentando ainda inúmeras falhas e limitações.

Nos últimos anos, os cirurgiões maxilo-faciais têm tentado desenvolver técnicas que conjuguem a utilização de materiais aloplásticos com a formação de tecidos autógenos. Este equilíbrio seria o ideal, uma vez que não se levantariam questões como a rejeição do material por processos imunológicos, nem as comorbilidades associadas a

zonas de recolha de material autogeno. No entanto, a maioria destas técnicas não passou ainda da fase experimental, sendo longo o caminho a percorrer.

Neste trabalho, as técnicas contemporâneas abordadas serão: Distração Osteogénica com disco transportador; Endopróteses Modulares e Engenharia dos tecidos aplicada à reconstrução mandibular.

7.1. Distração Osteogénica com disco transportador

A distração osteogénica é um processo ativo de regeneração óssea, controlado por um estímulo mecânico.(29)

Este procedimento envolve a reconstrução simultânea de defeitos intraorais e de descontinuidades mandibulares, pois tanto é formado osso como tecidos moles. O novo osso formado fica envolvido por uma camada de tecidos moles também eles recém formados, e por isso com grande potencial de crescimento, tornando-se assim ideal para a reabilitação funcional e estética. (30)

Este método surgiu em 1951, sendo primariamente utilizado na reconstrução de ossos longos. Já na década de 70, mais precisamente em 1973, foram obtidos os primeiros resultados relativos à aplicação desta técnica à reconstrução mandibular. Passou-se então para a fase de estudos em humanos, em 1992, com a reconstrução mandibular de um doente com microsomia hemifacial. (9,12,31)

Inicialmente, este tipo de técnica, só era aplicável a pequenos defeitos, entre 3 a 8 cm , principalmente de origem traumática. Mais tarde, começou a ser utilizada em crianças com anomalias craniofaciais congénitas, demonstrando ser bastante útil, principalmente em doentes com microsomia hemifacial. (12,32)

Atualmente, é um método bastante utilizado. No entanto, envolve um processo de tratamento mais prolongado, e não é uma opção a considerar em defeitos de maiores dimensões e maior complexidade. (10)

O conceito de distração osteogénica veio desafiar algumas considerações da ortopedia clássica, ao demonstrar que quer o crescimento ósseo quer a cicatrização de tecidos moles circundantes pode ser estimulada pela distração e pelo afastamento de topos ósseos, ao invés da compressão óssea, até então descrita como mecanismo principal de crescimento dos referidos tecidos. (33)

O procedimento consiste na deslocação gradual de um segmento de osso ao longo da zona com defeito. O osso da zona adjacente à lesão é osteotomizado, e deslocado gradualmente, ao longo da zona a ser reconstruída, permitindo a deposição dos tecidos formados entre esses dois segmentos ósseos. A peça óssea transportada é designada de disco transportador. (9) O crescimento ósseo é de cerca de 1 mm ao dia, mas a sua consolidação leva por volta de 2 meses. Têm sido utilizadas várias técnicas tendo em vista a diminuição do tempo de consolidação e o aumento da osteogénese: laser terapia, compressão mecânica, estimulação com luz pulsada de baixa intensidade e a administração de fatores de crescimento. (29)

Existem dois tipos de dispositivos de distração, os intraorais e os extraorais. Sendo os primeiros preferíveis quando comparados aos dispositivos externos, pois estão associados a menos processos cicatriciais cutâneos. Dos aparelhos intraorais, oferecem mais vantagens os extramucosos, pois não é necessária a realização de radiografias para avaliação do crescimento ósseo, e permitem uma remoção facilitada. (32) Outros dos parâmetros a considerar na aplicação desta técnica é a orientação dos distratores, ou seja dos vectores de distração, um parâmetro biomecânico de grande relevância para o sucesso desta técnica de reconstrução mandibular. (31)

As vantagens que esta técnica oferece, quando comparada com as técnicas convencionais são, permitir um crescimento gradual, não só das estruturas ósseas, mas também de todo o aparato de tecidos moles envolventes, como já foi referido, e apresentar um elevado grau de segurança, apesar do tempo prolongado de hospitalização. (12)

Em suma, a distração osteogénica com disco transportador é uma opção muito promissora na área de reconstrução mandibular. Para além de possibilitar o crescimento de osso e tecidos moles com as características nativas do local em questão, oferece a melhor opção de reabilitação oral e ainda contorna todas as comorbilidades e complicações associadas à necessidade de local dador de enxerto, que está patente às técnicas convencionais.

No entanto, esta é ainda uma técnica em desenvolvimento, apresentando complicações (Tabela 4.) e limitações. Os principais problemas a ultrapassar são, a dificuldade em regenerar osso com uma morfologia curvilínea como a da mandíbula original; uso limitado em doentes oncológicos, por envolverem grandes perdas de tecidos e por incompatibilidade com a radioterapia (12); a necessidade de “hardware” de elevados custos e a adesão do doente à terapêutica, uma vez que envolve deslocações ao médico frequentes. (9)

Complicações da Distração Osteogénica	Medidas Necessárias
Determinação errónea dos vetores dos distratores;	Necessário follow-up para avaliação da trajetória de crescimento ósseo.
Deiscência do local;	Cuidados higiénicos com a cicatriz;
Exposição do material de fixação	Antibióterapia Profilática;
Dor	Distração de segmento maior do que o necessário.
Má consolidação e fratura do osso formado	

Tabela 4. Complicações da distração osteogénica e sua prevenção.

7.2. Endopróteses Modulares

A técnica de endoprótese sempre foi muito utilizada na reconstrução de grandes defeitos ósseos, mas só na década de 80 é que surgiu o conceito de endoprótese modular. Este procedimento veio eliminar a necessidade de personalização dos mecanismos, uma vez que os seus componentes de diversos tamanhos, permitem um ajuste em tempo real durante a cirurgia. (34,35)

Em 2006, Tideman and Lee propuseram o uso desta técnica na região mandibular. Sendo aplicada à cirurgia maxilo-facial, a primeira vez 2008 por Lee et al. (34,36) Neste estudo experimental foram utilizadas endopróteses de titanium-6 e aluminium-4 vanadium (Ti&A14V), fixadas ao osso remanescente com polimetilmetacrilato. O resultado obtido foi bastante satisfatório, com crescimento ósseo em torno do aparato. No entanto, foram detectadas algumas complicações como perda da fixação dos componentes da prótese, infecção de tecidos moles e deiscência da sutura, com exposição dos componentes metálicos em alguns casos. (34,37)

A técnica de endoprótese modular aplicada à reconstrução mandibular consiste numa técnica composta por três ou mais módulos metálicos que são adaptados ao tamanho do defeito a reconstruir. As extremidades livres das próteses articulam entre si, a outra extremidade é inserida no espaço medular do osso mandibular, e fixada por intermédio de polimetilmetacrilato. (36–38)

Inicialmente, a fixação dos componentes modulares ao osso era realizada por intermédio de um cimento de polimetilmetacrilato. No entanto, a utilização desse material tem revelado certas desvantagens, tais como: descolamento dos componentes da prótese e a deiscência da sutura. De modo a ultrapassar estas questões estudos recentes, realizados em mamíferos (*Macaca Fascicularis*) têm desenvolvido uma técnica de endoprótese modular

que recorre a um novo material não necessitando da utilização cimento. O novo material utilizado para revestir os segmentos da endoprótese é a hidroxiapatite, o biovidro de hidroxiapatite. Os resultados obtidos até então revelaram-se satisfatórios quando comparados com a técnica cimentada convencional, revelando um crescimento ósseo mais acentuado, no entanto a questão da deiscência da ferida apresenta ainda prevalência elevada. (34)

As técnicas mais recentes pretendem colmatar os defeitos das primordiais. O mecanismo de conexão dos componentes das próteses foi aprimorado e a superfície de adesão da prótese ao osso foi reestruturada para aumentar a capacidade de adesão do material às estruturas remanescentes. O cimento utilizado inicialmente, foi substituído por hidroxiapatite, pois é um componente presente em grandes quantidades no osso normal, e embora não seja absorvível apresenta uma biocompatibilidade bastante elevada. Outra das vantagens deste material é a possibilidade de reabilitação oral a curto prazo. O biovidro de hidroxiapatite é um material inorgânico, mas também muito vantajoso, pois aumenta a expressão de factor de crescimento vascular endotelial, promovendo a neovascularização do local e estimulando o crescimento tecidual. (34)

O sucesso desta técnica sem uso de cimento depende de diversos factores: design do equipamento; material de revestimento dos componentes; técnica cirurgica; estabilidade primária. (34)

As vantagens deste método são um tempo de cirurgia e de hospitalização menores; a ausência das comorbilidades e complicações associadas à recolha de material de um local dador, como acontece nos casos de reconstruções com enxertos ósseos autogénos; e a capacidade de adaptação das dimensões dos módulos em tempo cirúrgico, o que é bastante vantajoso nos casos em que o defeito encontrado é maior do que o esperado no pré-operatório. (35,37).

Outra vantagem da composição por módulos é a adaptabilidade na cirurgia reconstrutiva pediátrica, que lhe permite acompanhar o crescimento da criança, adaptando-se às diferentes fases e permitindo reajustes. (35)

A perda de material na extremidade de fixação com conseqüente infecção local é a complicação mais frequente da técnica cimentada, esta perda de interface osso-prótese não se verifica na técnica não cimentada com recurso à hidroxiapatite. (36)

Um dos grande inconvenientes desta técnica é que as forças que atuam na mandíbula são muito complexas, e na sua maioria perpendiculares ao seu maior eixo, para além de que a ingestão de alimentos e líquidos expõe os materiais a grandes variações de temperatura. Em 2012, um estudo de Wongetal., criou um modelo que permite controlar melhor essas forças complexas e multifactoriais, e superar o problema de perda de conexão entre os componentes da prótese. (36)

Apesar dos últimos avanços nesta técnica serem bastante promissores, são vários os problemas remanescentes, nomeadamente, os efeitos das alterações de temperatura durante a mastigação; o padrão de crescimento dos tecidos moles que recobrem as próteses e a exposição do material no espaço oral com a formação de biofilmes.

Embora seja sem dúvida um método com grande potencial, ainda tem pela frente um longo caminho de trabalho de pesquisa e experimentação animal, até poder dar os primeiros passos na clínica. (38)

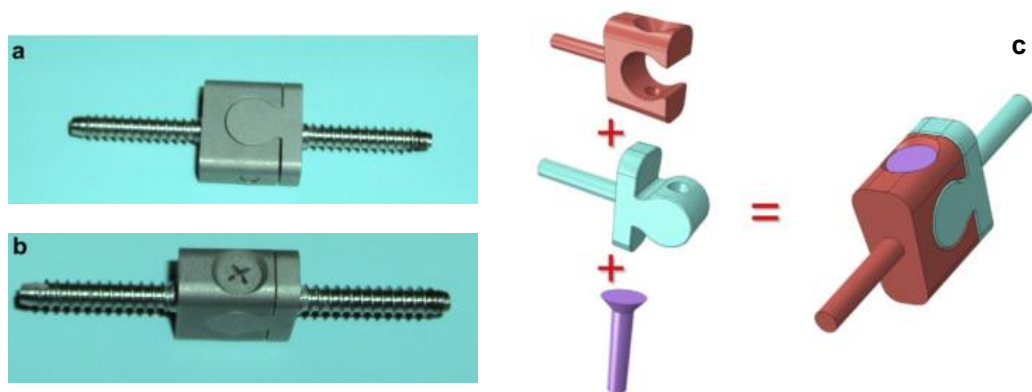


Figura 4. a) Face Infero-lateral da endoprótese modular. b) Face superior da endoprótese modular. c) Esquema do encaixe do aparato.

7.3.Engenharia de Tecidos

A engenharia dos tecidos orais é um dos principais desafios da cirurgia reconstrutiva maxilofacial. Ao contrário das técnicas clássicas, com recursos a biomateriais, a engenharia dos tecidos baseia-se na compreensão dos mecanismos celulares subjacentes à formação tecidual, e tem como objectivo formação de tecido funcional e não apenas criação de implantes de sustentação. (39,40)

Esta abordagem utiliza suportes específicos biodegradáveis naturais ou sintéticos, em associação com técnicas moleculares avançadas, tendo como objectivo a substituição com função preservada, do tecido afectado. (41)

O princípio básico da engenharia de tecidos assenta sobre uma tríade que envolve a combinação de células suportadas por um material de sustentação compatível, com a apropriada sinalização química permitindo assim alcançar opções terapêuticas viáveis e aplicáveis à prática clínica. (40) As técnicas mais utilizadas pela engenharia de tecidos são: a injeção de células estaminais; a indução celular e a combinação dessas técnicas com a utilização de placas e suporte. (41)

Uma vez que as estruturas orofaciais têm desenvolvimento e funções muito específicas, a sua reconstrução por estes métodos constitui um enorme desafio, principalmente, quando se trata de ossos faciais que têm dupla origem embriológica na crista neural e na mesoderme paraxial. Para além disso, as estruturas desta região estão sujeitas a forças e a stress mastigatório, o que influencia a sua resposta aos estímulos mecânicos e aos factores de crescimento. (41)

Relativamente à injeção de células estaminais, a sua eficácia é baixa, quer devido à necessidades de elevadas quantidades para obter um bom enxerto, quer devido à capacidade das células manterem o seu fenótipo original, não se diferenciando em todas as linhagens

celulares pretendidas; e por último devido dificuldade de injetar as células no local correto, principalmente, em tecidos com alta taxa de mobilidade como a mandíbula. Quanto a esta última barreira, têm sido utilizados “veículos” transportadores, que facilitam a injeção das células no local correto, diminuindo também a taxa de rejeição uma vez que diminuem o contacto do novo tecido com o sistema imune do hospedeiro. (41)

Uma vez que a terapia com as células estaminais apresenta diversas limitações, foram desenvolvidas técnicas semelhantes mas que utilizam como recurso um diferente tipo celular: as células sanguíneas. Neste caso, as células não são injetadas no hospedeiro, o processo subjacente é uma indução celular por parte de diversas moléculas que recrutam as células sanguíneas para o local a regenerar, promovendo a osteoindução.(41) Os principais indutores celulares utilizados são: factor de crescimento dos fibroblastos 2 e 9; factor de crescimento transformante β 1; factor de crescimento vascular endotelial; factor de crescimento humano recombinante e a proteína óssea morfogénica. Os principais desafios da utilização de factores de crescimento na regeneração de tecido ósseo são a estimulação da capacidade de diferenciação das células precursoras de osso e a ativação de células angiogénicas.(41)

Conjugando as duas técnicas anteriores, surgiu uma técnica que combina o recrutamento celular com a utilização de um meio de suporte. Normalmente, as células utilizadas são células mesenquimatosas obtidas por biopsia do próprio hospedeiro, o que diminui a taxa de rejeição. Outra vantagem desta técnica é que para além da capacidade regenerativa, este tipo celular possui propriedades de imunomodulação, estando envolvidas no tratamento de patologias do foro imunológico. (41) Vários são os materiais que podem ser utilizados como “carrier” para o material celular. Existem as formas granulares, que apresentam uma maior área de suporte para a regeneração e são incorporados mais rapidamente e os blocos sólidos que apresentam maior capacidade de carga. (42)

Inicialmente, as técnicas de engenharia de tecidos necessitavam da cultura *in vitro* dos tecidos, que só depois eram implantados no receptor. (42)

Evolui-se depois para técnicas um pouco invasivas, que envolvem a formação de tecido ósseo ectópico, mas que diminuía a taxa de rejeição. Nessas técnicas, o tecido era reconstruído numa zona corporalectópica de boa vascularização, por exemplo utilizando a vascularização do Músculo Latíssimus Dorsal ou do Recto Abdominal, onde era mantido durante alguns meses, e só depois era reimplantado no local afectado pela lesão. (2,42)

Técnicas mais recentes, têm como objectivo a formação do tecido “*insitu*”, diminuindo as comorbilidades associadas à técnica anterior, nomeadamente, o tempo e técnicas cirúrgicas mais exigentes, e a necessidade de sujeitar o doente a duas operações em locais distintos. (42,43)

O tipo de placas de suporte utilizado também influência bastante o resultado final deste tipo de procedimentos. Podem ser utilizadas placas formadas por esponjas de colagénio ou até mesmo osso autógeno após processo de autoclivagem. (2,42,44)

7.3.1. Proteína Óssea Morfogénica

As proteínas ósseas morfogénicas, são um grupo de aminoácidos e polipetídeososteoindutores, com capacidade reguladora sobre o volume ósseo; a organogênese do esqueleto e a regeneração ósseas. A sua função é sinalizar agentes que vão atuar em eventos celulares, tais como, a proliferação, diferenciação e formação da matrix extracelular. A sua capacidade de estimulação das células estaminais do mesênquima para a formação óssea oferece a possibilidade de obtenção de um enxerto ósseo, por ossificação endocondral, de grande potencial osteocondutor, evitando assim a necessidade de um local dador.(2,4,42,45)

Os subtipos com maior potencial osteogénico são o 2, 4, 6 e 7. (42) Sendo o subtipo 2 o que

revelou maior potencial quer a nível da velocidade de crescimento, quer a nível estrutural do osso recém formado. (46)

Estas proteínas foram primeiramente descritas por Urist, e no ano de 2002, a sua comercialização foi autorizada, na forma recombinante, passando a serem utilizadas como enxertos alternativos para cirurgias de fusão de coluna cervical e lombar pós-traumática. Em 2004, foi aprovado o seu uso como terapia adjuvante em fracturas expostas da tíbia, e em Março de 2007 passaram a ser utilizadas como terapêutica alternativa aos enxertos ósseos autógenos na reconstruções dos seios maxilares e de defeitos alveolares.(4,45)

A aplicação desta técnica à reconstrução mandibular foi proposta pela primeira vez em 1992, no estudo realizado por Toriumietal, em modelos caninos. Posteriormente, Boyneetal, utilizaram a mesma técnica em primatas. Moghadametal, foram os primeiros a documentar o uso da técnica em humanos, ao descreverem um caso de uma reconstrução mandibular, de uma fractura de 6 cm, usando proteína óssea morfogénica recombinante e uma esponja de colagénio como meio de suporte. (4)

Uma das grandes vantagens deste método é a possibilidade de poder ser utilizado como recurso único, ou conciliado com outras técnicas, nomeadamente, enxertos ósseos vascularizados; biomateriais, como malhas de colagénio; indução de células do mesênquima ou terapia génica, atraindo simultaneamente células e factores osteoindutores para o local da lesão a reconstruir. (4,45–47)

As desvantagens desta técnica são ter um tempo de semi-vida curto, serem necessárias doses elevadas e ser difícil a sua colocação no local alvo. Para além disso, requerer repetidas aplicações para ter efetividade. (46) Outra das desvantagens enumeradas em diversos estudos é o elevado custo. (4,46)No entanto, Alt V. etal, definiu nos seus estudos que quando avaliados a longo prazo, estes, são minimizados por outros factores indirectos, tais como, o menor tempo de hospitalização e afastamento do trabalho. (46,48,49)

Apesar dos recentes avanços desta técnica os cirurgiões maxilo-faciais devem conter o seu entusiasmo relativamente ao uso desta técnica na reconstrução de grandes defeitos mandibulares. O seu uso apenas teve resultados satisfatórios, a longo prazo, quando utilizado como terapêutica adjuvante aos enxertos ósseos convencionais. O seu uso isolado ainda terá de ser alvo de estudo, principalmente, quanto ao biomaterial mais indicado para ser utilizado como “carrier” desta macromolécula. (4)

7.3.2. Células do Mesênquima

Em 1960, Friedenstein et al. descobriu no mesênquima da medula óssea células formadoras de colónias, que apresentavam capacidade de se diferenciarem em osteoblastos.. Desde então foram realizados diversos estudos, que documentaram o potencial pluripotente das células mesênquimatosas se diferenciarem em diferentes linhagens celulares tais como condrócitos, adipócitos, mioblastos e em células osteogénicas. (2,43)

Em 2006, Yuan et al, concluíram que o potencial regenerativo das células do mesênquima é comparável com o dos até então Gold Standards, os enxertos ósseos. (43)

As células do mesênquima podem ser isoladas a partir de diversos tecidos, nomeadamente, medula óssea; sangue do cordão umbilical; pulmão; fígado; pele; perióstio; músculo esquelético e tecido adiposo. (43)

Relativamente ao tecido adiposo, este é rico em células estaminais adiposas, tendo sido comprovada uma interdependência entre a adipogénese e a osteogénese, pois a medula óssea contém células osteogénicas, hematopoiéticas e também células adiposas. As células do mesênquima do tecido adiposo, têm um potencial de diferenciação muito elevado, originando células de diferentes tipos, nomeadamente adipócitos, que in vitro se podem transformar em

osteoblastos, e oferecem a vantagem de manter a pluripotencialidade mesmo em cultura. (42,50,51)

Para além da sua capacidade de diferenciação osteogénica, as células mesenquimatosas obtidas a partir do tecido adiposo têm boa capacidade de proliferação ao longo do "esqueleto" de suporte, e ainda apresentam boa sobrevivência em meio com baixa oxigenação, o que as torna muito promissoras na área da reconstrução, uma vez que após o transplante a oxigenação tecidual do novo material se encontra substancialmente reduzida. Já num período pós-implante a médio prazo, estas células apresentam potencial angiogénico, segregando factor de crescimento endotelial e factor de crescimento dos hepatócitos. (42) Outra das vantagens é serem facilmente obtidas por lipoaspiração abdominal, tendo o paciente um ganho estético associado e o mínimo desconforto, quando comparado com as técnicas de formação óssea ectópica. (42,50,51)

Quanto à técnica de obtenção deste tipo celular a partir de células da medula óssea, esta tem sido uma das mais utilizadas experimentalmente, sendo considerada a sua fonte mais atrativa. Algumas das desvantagens são a necessidade de grandes quantidades de factores de crescimento e suplementos para as conseguir manter em cultura. Outra limitação, é que em casos de defeitos mais extensos, a obtenção da quantidade celular necessária poderá tornar-se bastante dolorosa, sendo mesmo necessária o recurso à anestesia geral ou epidural. (51)

Atualmente, a tendência na área da engenharia de tecidos é associar os diferentes compostos moleculares que outrora foram utilizados separadamente. Sendo que os resultados obtidos têm-se demonstrado bastante promissores, embora muito trabalho tenha ainda de ser feito, antes de podermos considerar esta abordagem a ideal nos casos de reconstruções maxilo-faciais, e mais especificamente, mandibulares.

7.4.Terapia Genica

Recentemente a terapia genica tem assumido um papel de bastante relevância na engenharia de tecidos, tendo por base a modificação das células implantadas na região a reconstruir. Os três principais elementos desta técnica são as células osteoprogenitoras; matrizes de suporte com potencial osteocondutor e factores osteoindutores. (46)

São utilizados vectores virais e não virais, tendo os últimos a vantagem de serem mais seguros, e conseguem introduzir segmentos extensos de DNA nas células alvo (40,44). No entanto, os mais eficazes são os vectores virais pois apresentam uma maior taxa de infecção do hospedeiro, transmitindo mais facilmente a informação pretendida. Os vectores virais mais utilizados são adenovírus, retrovírus e Herpes Simplex Vírus (44)

Apesar de ser uma técnica bastante promissora ainda se encontra em fase pré-clínica, e as principais limitações a serem ultrapassadas são a toxicidade potencialmente induzida pelo vector viral e o controlo e optimização da expressão genica. (44)

Uma das abordagens utilizadas na reconstrução da mandíbula é a introdução do material genético nas células do mesênquima, estimulando-as a diferenciarem-se em células com potencial osteogénico. Uma das moléculas introduzidas, utilizando o adenovírus como vector, é a proteína óssea morfogénica-2. (44)

8. Discussão/Conclusão

A perda de tecido devido a trauma, patologia ou defeitos congénitos é um problema de saúde major em todo o mundo. Quando ocorre na região craniofacial, tem repercussões físicas e psicológicas bastante notórias. A reconstrução desta área quer a nível estético quer a nível funcional é bastante desejada pelos doentes afectados. A reconstrução da região oromandibular é um dos principais paradigmas da atualidade para o cirurgião maxilo-facial.

Os seis objetivos primários da reconstrução mandibular são: restauração da continuidade óssea; restauração do volume ósseo; restauração da altura necessária à restauração com implantes, restauração da forma, largura e alinhamento da arcada dentária; manutenção e durabilidade do enxerto; aparência e contornos faciais aceitáveis.

Desde a introdução dos enxertos ósseos microvascularizados por Hidalgo, esta técnica tem sido considerada a melhor opção para reconstrução mandibular, garantindo o restabelecimento total das funções mandibulares, assim como a reabilitação protética. Mertens conclui que esta técnica apresenta inúmeras vantagens quando comparada com a técnica não vascularizada. A taxa de sobrevida é maior, assim como a resistência à radioterapia pós-operatória, à qual doentes com resseções por neoplasia são frequentemente sujeitos. As taxas de reabsorção e infecção são também menores. O resultado estético final a longo prazo, será muito mais satisfatório.

Outra das vantagens referidas por Bell, é que a localização do defeito não está associada a complicações ou a falência do procedimento, ao contrário do que acontece quando utilizados enxertos não vascularizados.

Quanto à escolha do local dador, são diversos os autores, tais como Bell e Revis, que referem a fíbula como a área dadora que apresenta melhor balanço entre o benefício estético e funcional.

Quando comparados os três tipos de enxerto microvascularizado mais utilizados, fíbula, crista ilíaca e escápula, devemos ter em conta as seguintes variáveis: comprimento do enxerto obtido; altura e diâmetro; melhor possibilidade de anastomose e de retalho miocutâneo.

Assim a fíbula possibilita a obtenção de enxertos de maiores comprimentos, sendo a ideal para a reconstrução de defeitos mais extensos. Já a crista ilíaca e a escápula, são as que possibilitam a recolha de um enxerto de maior altura e diâmetro, sendo as mais vantajosas nos casos em que se considera a reabilitação protética, como por exemplo, em doentes jovens vítimas de trauma.

Relativamente à anastomose realizada, a fíbula é a que permite resultados mais satisfatórios, pois, como descrito por Carbiner, permite a obtenção de pedículos mais longos. As revascularizações com enxertos de crista ilíaca são muito mais complicadas, pois o pedículo obtido apresenta comprimento reduzido.

Quanto às reconstruções que envolvem a necessidade de enxertos osteomiocutâneos, como nos casos de reconstruções de grandes defeitos com compromisso de estruturas intraorais, a melhor opção é a escápula. No entanto, esta região dadora está associada a grande limitação do movimento do membro superior, sendo por isso na maioria dos casos preferível a utilização de enxerto osteomiocutâneo de fíbula.

Existe uma exceção, nos casos de reconstruções em doentes geriátricos, opta-se por um enxerto osteomiocutâneo de escápula, pois o compromisso vascular periférico subsequente ao enxerto fíbular é uma complicação mais relevante do que a limitação da mobilidade induzida pela técnica escapular. Na sua grande maioria, estes doentes já apresentam quer patologia vascular prévia quer uma limitação do movimento do membro superior inerente à idade, que não sofrerá agravamento com a cirurgia da área dadora.

Apesar de serem consideradas um avanço notável na área da reconstrução mandibular, estas técnicas são falíveis, e apresentam comorbilidades associadas, que interferem diretamente com o dia-a-dia do doente sujeito a reconstrução.

A reconstrução com recurso a aparatos aloplásticos é uma opção viável, principalmente em pacientes em que a reconstrução com enxertos ósseos microvascularizados não é possível. As duas técnicas utilizadas são a distração osteogénica com disco transportador e as endopróteses modulares, e a sua principal vantagem quando comparadas com os enxertos ósseos microvascularizados é não envolver as comorbilidades associadas ao local dador de enxerto.

A distração osteogénica foi aplicada pela primeira vez à reconstrução mandibular em 1973, por Snyder, que apresentou um estudo sobre a indução de crescimento ósseo em mandíbulas caninas. Apenas em 1992 foi publicado por McCarthy et al. o primeiro estudo sobre a sua aplicação em humanos. A principal vantagem desta técnica relativamente aos enxertos microvascularizados é permitir um crescimento gradual de todos os tecidos afectados e não apenas da porção óssea, levando a um resultado funcional final muito satisfatório, com preservação funcional maior. No entanto, esta técnica é incompatível com a radioterapia, tornando-a inviável em doentes neoplásicos. Além de que, não pode ser utilizada em defeitos de grandes dimensões e apresenta custos bastante elevados.

Relativamente às endopróteses modulares, são uma técnica muito auspiciosa dentro do campo da reconstrução. Tideman and Lee descreveram a aplicação desta técnica à reconstrução mandibular. As vantagens documentadas são o baixo tempo de hospitalização e a possibilidade de controlar o crescimento dos tecidos, e de corrigir possíveis erros, readaptando os componentes modulares do aparato. Outra vantagem de bastante relevância, é poder ser aplicada a nível pediátrico, em casos de malformações mandibulares congénitas, como a microssomia hemifacial.

No entanto, e apesar de ser uma técnica mais prometedora do que a distração osteogénica com disco transportador, ainda terá de ser alvo de muitos estudos, de modo a serem ultrapassadas as suas limitações, que se depreendem principalmente, com o controle dos vectores de força que atua sobre a mandíbula.

Os avanços na área da engenharia de tecidos, têm vindo a proporcionar um conjunto inumerável de novas técnicas úteis na realização de enxertos ósseos. Factores de crescimento, extraídos ou sintetizados; moléculas de adesão e material osteocondutor, são algumas das opções a considerar. Os principais desafios da utilização de factores de crescimento na regeneração de tecido ósseo são a estimulação da capacidade de diferenciação das células precursoras de osso e a ativação de células angiogénicas.

Avanços mais recentes combinam o uso de placas de suporte osteocondutivas, com células estaminais e factores de crescimento osteogénicos. Esta combinação de diferentes técnicas demonstrou-se bastante vantajosa, e com melhores resultados do que os obtidos com técnicas utilizadas separadamente. A grande diferença é que nesta técnica são utilizadas placas de suporte de material orgânico, formado por nanofibras de composição porosa. Este tipo de biomaterial, apresenta plasticidade permitindo a sua moldagem ao defeito, quer em termos de forma quer em termos de dimensão, apresentando também uma menor resposta inflamatória no pós-operatório.

Os avanços na área da biologia celular e dos biomateriais revelam-se bastante promissores, levando-nos a crer que a médio/longo prazo esta passará a ser a abordagem principal na reconstrução dos defeitos craniofaciais. No entanto, apesar de todos os progressos ainda está por alcançar o equilíbrio entre o benefício máximo para o doente e uma técnica de baixo custo e aplicabilidade acessível.

Em suma, a reconstrução mandibular é um tema atual e dinâmico, que tem acompanhado a evolução científica ao longo dos tempos. Representa, sem dúvida, um desafio

quer para os cirurgiões maxilo-faciais, quer para outros especialistas, sendo um problema multidisciplinar, merecedor de atenção reforçada por parte da comunidade médica.

Realço a importância de abordar este tipo de reconstruções como um problema não só do foro cirúrgico, mas com um componente psicológico muito forte, que nunca deverá ser desvalorizado, principalmente quando contextualizado na abordagem médica biopsicosocial, que seguimos atualmente.

9. Agradecimentos

Agradeço ao Doutor João Pedro Marcelino, e ao Professor Fernando Guerra, toda a disponibilidade e ajuda prestadas na elaboração deste trabalho.

Um agradecimento especial ao departamento de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Universitário Clementino Fragas Filho, Rio de Janeiro. Proporcionaram-me o primeiro contacto com esta especialidade, da qual tanto gosto, recebendo-me com simpatia e disponibilidade, aprendi imenso.

Dedico este trabalho aos meus pais, por sempre me apoiarem neste longo precursor que foi o, antes e o durante, do Curso de Medicina, e por me ensinarem a ser quem sou hoje.

Mãe obrigada por me ensinares que nunca é uma palavra que não faz parte do meu dicionário, que quando quero eu consigo. Obrigada por nunca me deixares baixar os braços, por me fazeres lutar até ao fim.

Pai obrigada por me transmitires a tua perseverança e ambição. Por me ensinares que quando lutamos por algo, conseguimos alcançá-lo. Por me fazeres querer sempre mais e melhor.

Joana obrigada por sempre estares presente, me ouvires, aconselhares e acompanhares em tudo. Serás sempre a minha metade.

Agradeço aos meus avós todo o carinho e amor que me transmitem.

E por fim agradeço às minhas incansáveis amigas, que estão sempre disponíveis para mim. Sem vocês, nada seria igual. Medicina não seria a mesma. Coimbra não teria o mesmo encanto.

Obrigada COIMBRA, até sempre!

10. Bibliografia

1. Revis ADE. Reconstrução da mandíbula Mandibular reconstruction. 2010;13(3):169–74.
2. Chim H, Salgado CJ, Mardini S, Chen H-C. Reconstruction of mandibular defects. *Semin Plast Surg* [Internet]. 2010 May;24(2):188–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3324243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Bak M, Jacobson AS, Buchbinder D, Urken ML. Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Feb [cited 2014 Aug 13];46(2):71–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036611>
4. Bell RB, Gregoire C. Reconstruction of mandibular continuity defects using recombinant human bone morphogenetic protein 2: a note of caution in an atmosphere of exuberance. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Dec [cited 2014 Aug 27];67(12):2673–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925990>
5. Júnior OR. Princípios da reconstrução mandibular com enxerto ósseo vascularizado Mandibular Reconstruction Principles underlying Vascularized Bone Graft. 2008;5458:15–21.
6. K. Riden. Key topics in oral & maxillofacial surgery [Internet]. *Zhurnal Eksperimental'noi i Teoreticheskoi Fiziki*. BIOS Scientific Publishers Ltd; 1998 [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>
7. Mertens C, Decker C, Engel M, Sander A, Hoffmann J, Freier K. Early bone resorption of free microvascular reanastomized bone grafts for mandibular reconstruction--a comparison of iliac crest and fibula grafts. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul [cited 2014 Aug 27];42(5):e217–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269641>
8. Ira D. *Papel. Facial Plastic and Reconstructive Surgery* [Internet]. Third. Papel ID, editor. Thieme Medical Publishers, Inc; 2008. Available from: <http://books.google.pt/books?id=k6tyROvsZY4C&lpg=PA1180&ots=033IkL2Bed&dq=facial+plastic+and+reconstructive+surgery+Ira&hl=pt-PT&pg=PA795#v=onepage&q=facial+plastic+and+reconstructive+surgery+Ira&f=false>
9. Goh BT, Lee S, Tideman H, Stoelinga PJW. Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Jul 12];37(7):597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450424>
10. Zhou L, Zhao J, Shang H, Liu W, Feng Z, Liu G, et al. Reconstruction of mandibular defects using a custom-made titanium tray in combination with autologous cancellous bone. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 May [cited 2014 Aug 13];69(5):1508–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216070>

11. Gray H, Lewis WH. Anatomy of the human body. Philadelphia,: Lea & Febiger,; 1918; Available from: <http://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/20311>
12. Komisar Arnold. Mandibular Reconstruction [Internet]. First. Komisar Arnold, editor. Thieme Medical Publishers, Inc; 1997. Available from: <http://books.google.pt/books?id=l6D-5mqj8wIC&printsec=frontcover&dq=mandibular+reconstruction&hl=pt-PT&sa=X&ei=yysSVJHLOLKO7QbexoGgBQ&ved=0CB4Q6AEwAA#v=onepage&q&f=false>
13. Zhou L, Wang P, Han H, Li B, Wang H, Wang G, et al. Prototyped grafting plate for reconstruction of mandibular defects. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jun 13 [cited 2014 Aug 27];1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008032>
14. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. Craniomaxillofac Trauma Reconstr [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Aug 26];2(3):125–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3052656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Rana M, Warraich R, Kokemüller H, Lemound J, Essig H, Tavassol F, et al. Reconstruction of mandibular defects - clinical retrospective research over a 10-year period -. Head Neck Oncol [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Aug 26];3(1):23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3098818&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Tarsitano A, Mazzoni S, Cipriani R, Scotti R, Marchetti C, Ciocca L. The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: An 18 patients oncological case-series. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 May 2 [cited 2014 Aug 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942093>
17. Van Gemert JTM, van Es RJJ, Rosenberg AJWP, van der Bilt A, Koole R, Van Cann EM. Free vascularized flaps for reconstruction of the mandible: complications, success, and dental rehabilitation. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jul [cited 2014 Aug 20];70(7):1692–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079062>
18. Malik AHS, Riaz AW, Hina A, Muhammad E-H. ORIGINAL ARTICLE RECONSTRUCTION OF MANDIBULAR DEFECTS WITH AUTOGENOUS BONE GRAFTS : A REVIEW OF 30 CASES. 2011;23(3):82–5.
19. Su T, Fernandes R. Microvascular reconstruction of the mandible: An argument for the fibula osteocutaneous free flap. Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac [Internet]. SECOM; 2014 Jan [cited 2014 Aug 26];36(1):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130055812000858>
20. Carbiner R, Jerjes W, Shakib K, Giannoudis P V, Hopper C. Analysis of the compatibility of dental implant systems in fibula free flap reconstruction. Head Neck

- Oncol [Internet]. *Head & Neck Oncology*; 2012 Jan [cited 2014 Aug 27];4(1):37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3448503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Ooi A, Feng J, Khoon H, Siang Y. Primary treatment of mandibular ameloblastoma with segmental resection and free fibula reconstruction: Achieving satisfactory outcomes with low implant- prosthetic rehabilitation uptake *. *Br J Plast Surg* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;67(4):498–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2014.01.005>
 22. Mücke T, Hölzle F, Loeffelbein DJ, Ljubic A, Kesting M, Wolff K-D, et al. Maxillary reconstruction using microvascular free flaps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Jan [cited 2014 Aug 27];111(1):51–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591701>
 23. Fernandes R. Fibula free flap in mandibular reconstruction. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2006 Sep [cited 2014 Aug 24];14(2):143–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959601>
 24. Suh JD, Blackwell KE, Sercarz J a, Cohen M, Liu JH, Tang CG, et al. Disease relapse after segmental resection and free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Apr [cited 2014 Aug 27];142(4):586–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304283>
 25. Germain MA, Gomez NG, Demers G, Hureau JI, Anatomie L, Paris F-. Anatomic basis or mandibular reconstruction by free vascularised fibular graft. 1993;2–3.
 26. Vacher C, Lkah C. The osteomuscular dorsal scapular (OMDS) flap: an alternative technique of mandibular reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Feb [cited 2014 Aug 27];63(2):198–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058774>
 27. Júnior IRG, Zanetti LSS, Carvalho CBM, Zanetti GR, Marano RR, Carvalho BM. Reconstrução Mandibular utilizando calota craniana para reabilitação implantossuportada. *Implantnews*. 2009;
 28. Frederick JW, Sweeny L, Carroll WR, Peters GE, Rosenthal EL. Outcomes in head and neck reconstruction by surgical site and donor site. *Laryngoscope* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Aug 26];123(7):1612–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3695001&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Alkaisi A, Ismail AR, Mutum SS, Ahmad Z a R, Masudi S, Abd Razak NH. Transplantation of human dental pulp stem cells: enhance bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2013 Oct [cited 2014 Sep 14];71(10):1758.e1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040948>

30. Çakır-Özkan N, Eyibilen A, Özkan F, Gülbahar MY, Kabak YB. Immunohistochemical analysis of reconstructed sheep mandibles: transport distraction osteogenesis versus autogenous bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Apr [cited 2014 Sep 14];69(4):1248–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055857>
31. Do Vale F, Cabrita S, Caramelo F, Amaral M, Viegas C, Maló Abreu JL. Orientação do plano mandibular após distração osteogénica dento-suportada: estudo experimental no cão. *Rev Port Estomatol Med Dentária e Cir Maxilofac* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Aug 27];55(1):23–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S164628901300321X>
32. Michael M, Larsen PE, Ghali GE, Waite PD. Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery. Second. Michael M, Larsen PE, Ghali GE, Waite PD, editors. Hamilton: BC Decker Inc; 2004.
33. Nanjappa M, Natashekara M, Sendil Kumar C, Kumaraswamy S V, Keerthi R, Ashwin DP, et al. "Transport distraction osteogenesis for reconstruction of mandibular defects": our experience. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Sep 14];10(2):93–100. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3177527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Chanchareonsook N, Tideman H, Lee S, Hollister SJ, Flanagan C, Jansen J a. Mandibular reconstruction with a bioactive-coated cementless Ti6Al4V modular endoprosthesis in *Macaca fascicularis*. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. International Association of Oral and Maxillofacial Surgery; 2014 Jun [cited 2014 Aug 15];43(6):758–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24507820>
35. Lee S, Goh BT, Tideman H, Stoelinga PJW. Modular endoprosthesis for mandibular reconstruction: A preliminary animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;
36. Wong RCW, Tideman H, Merkx M a W, Jansen J, Goh SM. The modular endoprosthesis for mandibular body replacement. Part 1: mechanical testing of the reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2014 Aug 13];40(8):e479–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520832>
37. Lee S, Goh BT, Tideman H, Stoelinga PJW, Jansen J a. Modular endoprosthesis for mandibular body reconstruction: a clinical, micro-CT and histologic evaluation in eight *Macaca fascicularis*. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Aug 15];38(1):40–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101117>
38. Wong RCW, Tideman H, Merkx M a W, Jansen J, Goh SM. The modular endoprosthesis for mandibular body replacement. Part 2: finite element analysis of endoprosthesis reconstruction of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2014 Aug 13];40(8):e487–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516866>

39. Depprich R, Handschel J, Wiesmann H-P, Jäsche-Meyer J, Meyer U. Use of bioreactors in maxillofacial tissue engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Aug 25];46(5):349–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18343545>
40. Payne KFB, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KFM. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2014 Jan [cited 2014 Aug 22];52(1):7–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601833>
41. Abou Neel EA, Chrzanowski W, Salih VM, Kim H-W, Knowles JC. Tissue engineering in dentistry. *J Dent* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 May 28 [cited 2014 Jul 14];42(8):915–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880036>
42. Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, Patrikoski M, Jokinen J, Nieminen E, et al. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Aug 20];71(5):938–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375899>
43. Khojasteh A, Behnia H, Dashti SG, Stevens M. Current trends in mesenchymal stem cell application in bone augmentation: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2014 Aug 27];70(4):972–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763048>
44. Petrovic V, Zivkovic P, Petrovic D, Stefanovic V. Craniofacial bone tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. Elsevier; 2012 Sep [cited 2014 Aug 12];114(3):e1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862985>
45. Sweeny L, Lancaster WP, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Louis PJ, et al. Use of recombinant bone morphogenetic protein 2 in free flap reconstruction for osteonecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Aug [cited 2014 Aug 26];70(8):1991–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3951353&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Jiang X, Zhao J, Wang S, Sun X, Zhang X, Chen J, et al. Mandibular repair in rats with premineralized silk scaffolds and BMP-2-modified bMSCs. *Biomaterials* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Sep [cited 2014 Aug 1];30(27):4522–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2871698&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Zhou M, Peng X, Mao C, Xu F, Hu M, Yu G. Primate mandibular reconstruction with prefabricated, vascularized tissue-engineered bone flaps and recombinant human bone morphogenetic protein-2 implanted in situ. *Biomaterials* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jun [cited 2014 Aug 27];31(18):4935–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346504>

48. Alt V, Chhabra A, Franke J, Cuche M, Schnettler R, Le Huec JC. An economic analysis of using rhBMP-2 for lumbar fusion in Germany, France and UK from a societal perspective. *Eur Spine J.* 2009;
49. Alt V, Donell ST, Chhabra A, Bentley A, Eicher A, Schnettler R. A health economic analysis of the use of rhBMP-2 in Gustilo-Anderson grade III open tibial fractures for the UK, Germany, and France. *Injury.* 2009;
50. Liao H-T, Chen J-P, Lee M-Y. Bone Tissue Engineering with Adipose-Derived Stem Cells in Bioactive Composites of Laser-Sintered Porous Polycaprolactone Scaffolds and Platelet-Rich Plasma. *Materials (Basel)* [Internet]. 2013 Oct 25 [cited 2014 Aug 27];6(11):4911–29. Available from: <http://www.mdpi.com/1996-1944/6/11/4911/>
51. Tobita M, Mizuno H. Oral and Maxillofacial Tissue Engineering with Adipose-Derived Stem Cells. 2013;